

## 절제된 췌관선암의 예후 인자 및 생존율 분석

연세대학교 의과대학 외과학교실

장한정 · 이재길 · 강창무 · 김경식 · 최진섭 · 김병로 · 이우정

### Prognostic Factors and Survival Rate of Pancreatic Adenocarcinoma after Curative Surgery

Han Jeong Chang, M.D., Jae Gil Lee, M.D., Chang Moo Kang, M.D., Kyung Sik Kim, M.D., Jin Sub Choi, M.D., Byong Ro Kim, M.D. and Woo Jung Lee, M.D.

**Purpose:** This retrospective study aimed to identify the outcomes of resected pancreatic cancers and determine the prognostic factors for long term survival based on a single hospital experience.

**Methods:** Between January 1990 and February 2004, patients with a pancreatic ductal adenocarcinoma who had undergone resection at Severance hospital, Yonsei University, were analyzed retrospectively.

**Results:** Ninety-five patients underwent resection with curative intents for pancreatic adenocarcinoma. Sixty-seven (70.5%) patients had pancreatic head cancer, 27 (28.4%) cancers in the body and tail of the pancreas, and 1 had a diffusely spread type of pancreatic cancer. Procedures employed include Whipple resection (35.8%), pylorus preserving pancreaticoduodenectomy (33.7%), distal pancreatectomy (28.4%), and total pancreatectomy (2.1%). Stage Ia, Ib, IIa, IIb and III were present in 3.2, 4.2, 45.3, 44.2, and 3.2%, respectively. The overall 5-year survival rate was 20.7%. Only low tumor stage was a significant predictive predictor of survival in univariate analysis ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Long-term survival in patients with pancreatic adenocarcinoma is determined by the disease stage. This result suggests that early detection would be necessary to improve the survival of patients with pancreatic adenocarcinoma. (J Korean Surg Soc 2005;69:152-156)

**Key Words:** Pancreatic adenocarcinoma, Survival rate, Prognosis

**중심 단어:** 췌관선암, 생존율, 예후

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

### 서론

우리나라에서 췌장암은 전체 암종 중 발생등록분율이 2.4%로 9위를 차지하고 있는 비교적 드문 질환이나 최근 발생률이 증가하는 추세이다.(1) 그러나 장기의 해부학적 특수성이나, 검사적 제한점 때문에 조기 진단에 어려움이 있으며, 주위의 혈관이나 신경주위조직에 침범이 흔하고, 국소임파절의 전이 그리고 조기 혈행성 전이가 흔하다. 진단 당시에 이미 주변 장기로 전이되어 근치적 절제가 불가능한 경우가 많고, 영상학적 검사상 정상이라도 이미 주위 림프절이나 원격 전이가 초기에 이루어져 있는 경우가 많아서 근치적 절제 후에도 재발률이 80~90%까지 보고되고 있다.(2) 최근 복합화학요법의 도입으로 치료의 반응률과 생존기간의 연장이 보고되고 있으나, 아직 진행성 췌장암의 치료성적은 불량하여 보조적 치료 방법으로 시행되어지고 있으며 현재로서는 근치적 절제만이 최고의 치료법이다. 그러나 근치적 절제가 될 수 있는 경우는 약 15% 정도이며 절제된 경우 5년 생존율은 10~20% 정도로 보고되고 있다.(1) 이러한 췌장암의 예후를 향상시키는 데 도움을 주기 위하여 근치적 절제 후 임상경과에 영향을 주는 요소를 분석하는 것이 중요하다. 이미 국내에 췌장암에 대한 많은 논문이 있으나 예후가 비교적 양호한 낭성암이나 점액분비암등을 제외한 절제된 췌관선암만을 대상으로한 연구는 드물다. 본 연구에서는 근치적 절제술을 시행 받은 췌장암환자들의 생존율을 구하고 이에 영향을 미치는 요인들을 분석하여 알아보고자 하였다.

책임저자 : 이우정, 서울시 서대문구 신촌동 134번지  
☎ T20-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실  
Tel: 02-2228-2100~2, Fax: 02-313-8289  
E-mail: wjlee@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2005년 3월 24일, 게재승인일 : 2005년 6월 28일  
이 논문의 요지는 2004년 5월 29일 한국간담췌외과학회 춘계학술대회에서 발표하였음.

## 방 법

### 1) 대상

1990년 1월 1일부터 2004년 2월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 외과에 내원하여 췌장암으로 진단받고根治적 절제를 시행받은 환자 95예를 대상으로 하였다. 조직 검사상 췌관선암(ductal adenocarcinoma)으로 나온 경우만 포함시켰으며, 다른 종양은 제외하였다.

### 2) 방법

(1) 대상 환자군의 임상적 특성: 의무기록의 검토를 통한 후향적 조사를 시행하여 성별, 연령, 췌장암의 위치, 크기(최장직경), 림프절 침범 여부, 원격전이 여부 등을 분석하였다. 병기는 수술소견과 병리기록을 토대로 TNM 병기(AJCC 6판)를 기준으로 하였다. 재발여부와 재발양상은 수술 후 경과 관찰 중 시행한 흉부단순촬영, 복부 초음파, 복부 전산화 단층촬영 등을 검토하여 결정하였다.

(2) 통계적 분석: 연구시점에서의 생존여부와 생존기간을 구하기 위한 환자의 상태확인인 세브란스병원 암센터의 자료와 전화방문을 통해 이루어 졌으며 2004년 3월을 기준으로 생사가 확인된 95명을 대상으로 생존율 분석을 시행하였다. 통계적 분석은 SPSS (Version 11.0 for Windows,

Chicago, IL, USA)를 사용하였으며 누적생존율과 중앙생존기간의 산출은 Kaplan-Meier법을 이용하였고 생존율에 영향을 미치는 단변량 분석은 log rank test를 사용하였다. 단변량 분석에서 통계학적으로 유의한 인자들을 변수로 하여, 생존율에 독립적인 영향을 미치는 인자를 구하기 위한 다변량 분석은 Cox regression법을 이용하여 시행하였다.  $P < 0.05$ 의 범위를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1) 대상환자의 임상적 특성

대상환자 95예 중 남자는 61명, 여자는 34명으로 남녀비는 1.8 : 1이었다. 환자군의 평균 연령은 60.4세( $\pm 8.5$ 세)였으며 60대가 42예(44.2%)로 가장 많았고 50대 29예(30.5%), 70대 13예(13.7%), 40대 11예(11.6%)의 순이었다(Table 1).

### 2) 수술 및 병리 소견

병변의 위치는 두부가 67예(70.5%), 체부 및 미부가 27예(28.4%), 췌장 전반적으로 퍼진 미만성이 1예였다(Table 2). 수술방법은 고전적 췌십이지장 절제술 34예(35.8%), 유문부 보존 췌십이지장 절제술 32예(33.7%), 췌 원위부 절제술 27예(28.4%), 췌 전절제술이 2예(2.1%)였다. 수술 후 병리 검사상 종양의 평균 크기는 3.59 cm ( $\pm 2.14$ )이었으며 림프절 전이가 있었던 경우는 43예(45.3%)였다. 절제연에 암 침윤이 있는 환자는 5예(5.3%)였다. 수술 전 영상진단검사에서의 간문맥침윤이 의심된 환자는 6예였고, 이 중 3예에서 수술 후 병리검사상 문맥침윤이 확인되었다. AJCC 6판에 근거한 TNM 병기는 Ia 3예(3.2%), Ib 4예(4.2%), IIa 43예(45.3%), IIb 42예(44.2%), III 3예(3.2%)였다(Table 2). 수술 후 28예에서 항암 요법(29.5%)을 시행하였다.

### 3) 생존율 및 생존에 영향을 미치는 인자의 분석

95예의 수술 후 중앙 생존개월 수는 14개월(0~126개월), 1년, 3년, 5년 생존율은 각각 62.2%, 22.8%, 20.7%였다(Fig. 1). 종양의 위치에 따른 생존율은 췌장 두부암의 1년, 3년,

Table 1. Age and sex distribution

Age (years)	Male	Female	Total (%)
40~49	8	3	11 (11.6)
50~59	18	11	29 (30.5)
60~69	26	16	42 (44.2)
≥70	9	4	13 (13.7)
Total	61	34	95 (100.0)

Mean age = 60.4 $\pm$ 8.5 years; Male : Female = 1.79 : 1.

Table 2. Location and staging of pancreatic cancer

Location	Stage					Total (%)
	IA	IB	IIA	IIB	III	
Head	3		34	28	2	67 (70.5)
Body and tail		4	9	13	1	27 (28.4)
Diffuse				1		1 (1.1)
Total (%)	3 (3.2)	4 (4.2)	43 (45.3)	42 (44.2)	3 (3.2)	95 (100.0)

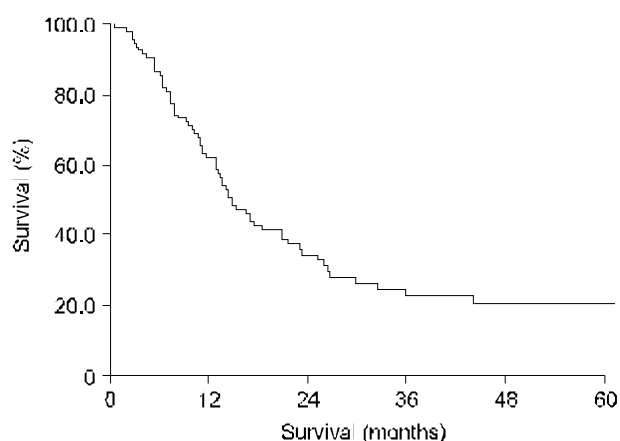


Fig. 1. Overall survival curve in patients with pancreatic cancer.  
Median survival = 14 months; 5 years survival = 20.7%.

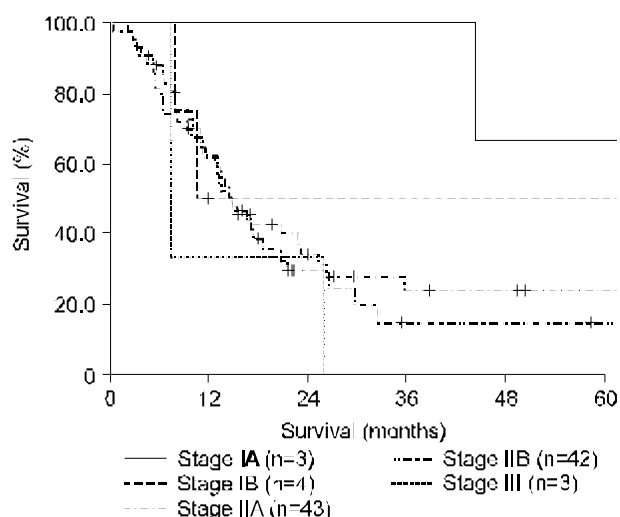


Fig. 2. Survival curve according to the stages of pancreatic cancer  
( $P < 0.05$ ).

5년 생존율이 64%, 22.3%, 19.1%였고 체부 및 미부암의 1년, 3년 생존율은 각각 56.9%, 23.3%였다. 수술 후 생존에 영향을 미치는 인자는 병기만이 유의한 인자로 분석되었고, 종양의 병기를 기준으로 5년 생존율을 비교해보면 1기(IA, IB)에서 53.6%, 2기(IIA, IIB)에서 19.2%, 3기에서는 3년 이상 생존한 예가 없어 뚜렷한 차이가 있었다( $P < 0.05$ )(Fig. 2). 성별, 나이, 종양의 위치, 크기, 림프절 전이 유무, 절제연 침윤 여부, 간문맥 침범 유무와 수술 후 항암요법의 유무는 생존에 별다른 영향을 나타내지 못하였다(Table 3).

#### 4) 재발률과 재발양상

추적조사기간 중 임상적 또는 영상학적 진단으로 재발은 50예(52.6%)에서 관찰되었다. 평균재발기간(중앙재발기간)은 11.35개월(7.5개월)이었으며, 재발 양상을 보면 간에서의

Table 3. Univariate analysis of prognostic factors on overall survival

Variable	Median survival (m)	P-value
Gender		0.99
Male (61)	14	
Female (34)	15	
Age		0.64
≤ 65 (63)	15	
> 65 (32)	17	
Tumor size		0.20
≤ 2 cm (19)	22	
> 2 cm (68)	13	
Lymph node		0.35
Negative (51)	15	
Positive (43)	15	
Resection margin		0.21
Positive (5)	7	
Negative (90)	15	
Portal vein invasion		0.88
No (92)	15	
Yes (3)	21	
TNM stage		0.04
I (7)	44	
II (85)	14	
III (3)	7	
Tumor location		0.98
Head (67)	15	
Body/Tail (27)	14	
Postop chemotherapy		0.23
Yes (28)	23	
No (67)	14	

재발이 19예(20.2%)로 가장 많았고, 대동맥주위, 상장간막 동맥, 장간막 림프절 13예(13.7%), 국소재발 6예(6.4%), 그 외 폐 4예 복막 3예, 뼈 등의 순으로 나타났다.

## 고 찰

췌장암이 가장 예후가 불량한 암 중의 하나임은 주지의 사실로 미국 남자 및 여자에서 4번째, 5번째로 많이 발생되는 암이며 암사망의 4~5위를 차지하고 최근 국내에서는 10년 전에 비해 발생률이 2배 이상 증가하였으며 암사망 원인 중 5위로 보고되고 있다.(1) 수술 전 환자의 선택과 수술 술기의 발달, 그리고 수술 후의 환자치료법의 발달로 췌장 수술의 경험이 많은 병원의 경우 수술사망률은 5% 이하로 보고되고 있으며,(3) 생존율은 매우 낮아 5년 생존율은 10~29%로 보고되고 있다. 췌장암에 있어서 장기 생존을 기대

할 수 있는 유일한 방법이 수술적 절제라는 것은 이미 잘 알려져 있다.(4) 하지만 병원 방문 당시에 이미 병이 진행되어 수술을 시행할 수 없는 경우가 90%에 달하며 개복 후에도 절제 가능한 예가 매우 적어 저자에 따라 10~30%의 절제율이 보고된다.(1,5,6)

절제 술식은 체부 및 미부암에서 모두 원위부 췌장절제를, 두부암은 췌십이지장절제 67예 중 34예에서 고전적 췌십이지장절제술을 시행하였고 33예에서 유문보존 술식을 시행하였다. 미만성암 1예에서는 췌전절제술을 시행하였다. 고전적 췌십이지장절제술과 유문보존술식의 비교에 관한 무작위 연구에서 Lin 등(7)에 의하면 유문보존술식에서 지연 위배출의 빈도가 높다는 것을 제외하고는 두 술식 사이에 특별한 차이가 없었다고 보고하였으며, Seiler 등(8)에 의하면 역시 두 수술간에 장기 생존율, 생활의 질, 수술 후 몸무게 증가 등은 차이가 없으나, 유문보존술식에서 사회에의 복귀가 더 빠르다고 보고하였다. 최근 Tran 등(9)에 의하면 두 술식은 출혈량, 수술시간, 지연 위배출 유무, 생존율에 차이가 없다고 보고하고 있어, 아직까지 수술방법에 대해서는 논란이 있다. 생존율에 영향을 미치는 인자로서 림프절 전이와 혈관 침윤, 종양의 크기, 치유절제의 여부, 종양의 신경침윤과 십이지장의 침윤여부가 중요한 예후인자라고 하였다. 본 연구에서는 병기만이 독립적인 예후인자로 나타났으며 나이, 성별, 종양의 위치, 절제연 침윤, 혈관 침윤과 수술 후 항암화학요법 등은 생존율 향상에 영향을 끼치지 않는 것으로 나타났다.(3,10)

2002년 AJCC 6판에서는 5판과 몇 가지 변화가 있다. 병변이 췌장을 넘는 경우 복강동맥 또는 상장간막동맥의 침범여부에 따라 T3, T4로 나누었으며, T3N0인 경우 IIa로 근치적 절제가 가능하고 T4N0인 경우 근치적 절제가 불가능하게 되어 병기에 따라 근치적 절제 가능성의 여부를 어느 정도 알 수 있게 되었다. 즉 I, II기의 경우 절제 가능, III기는 국소 진행형 절제 불가능, IV는 원격전이로 병기에 따라 어느 정도 수술가능성의 여부를 결정할 수 있게 되었다.(11) 기존의 연구와 본 연구의 결과를 종합하면 병기가 낮을수록 즉 종양의 크기가 작고, 췌장에 국한되어 있으며 주요 혈관의 침윤이 없고, 림프절 전이가 없는 경우 근치적 절제술로 높은 생존율을 얻을 수 있다고 할 수 있다. 따라서 췌장암을 조기발견하기 위한 노력도 생존율을 높이기 위한 방법이라고 할 수 있다. 조기 췌장암은 일반적으로 종양의 크기가 2 cm 이하이고, 종양이 췌장 내에 국한되어 있으며 피막침윤이 없고, 림프절 전이가 없는 경우로 AJCC 6판에 의하면 병기 Ia에 해당한다. 본 연구에서는 Ia에 해당되는 조기 췌장암이 3예에 불과하여 다소 편중된 병기를 보여주고 있으며 이 조기 췌장암의 발견이 어려움을 짐작할 수 있다. 대상 환자의 수가 작지만 1명이 술 후 44개월에 사망하여 5년 생존율은 67%, 평균생존기간은 68개월로, Ariyama 등(12)이 77예의 근치적 절제를 시행한 환자에서 종양이 췌

관상피에 국한되어 있고 대부분 그 크기가 1 cm 미만인 경우의 5년 생존율과 비슷한 결과를 나타내어 조기에 발견하여 근치적 수술을 시행하는 것이 완치를 기대할 수 있는 유일한 방법이라 생각한다.

최근 급속한 분자생물학적 발전에 힘입어 암 발생 및 전이에 관한 연구가 활발히 진행됨에 따라 이에 관여하는 다양한 인자들이 밝혀지고 있고 또한 이를 바탕으로 종양을 억제하는 항암약물요법에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 수술 가능한 췌장암 환자에서 재발을 억제하기 위해 또는 수술이 불가능한 국소진행형 췌장암의 치료를 목적으로 동시 항암화학방사선 치료가 점차 널리 시행되고 있다. 본 연구와 몇몇 연구에서 술 후 방사선 조사나 항암화학요법은 통계적으로 유의한 생존기간의 연장을 관찰할 수 없었다.(3,10,13) 그러나 수술 후 보조치료에 관한 최초의 무작위 연구인 Gastrointestinal tumor study group (GITST)의 연구를 비롯한 많은 연구들에서 수술 후 방사선 조사와 항암화학요법이 생존율향상에 크게 기여한다고 보고하고 있다.(14-16) 최근에는 gemcitabine을 이용한 항암치료가 국소진행형 췌장암에서 많이 사용되고 있으며 무작위 연구에서 5-FU보다 생존율의 향상을 보고하고 있다.(17) 드물기는 하지만 국소 진행형 췌장암으로 수술이 불가능하다고 판단되었던 환자에서 동시 화학방사선 요법 후 절제가 가능한 경우가 있을 수 있으며 본 연구에서도 국소진행형췌장암으로 수술이 불가능하여 동시 화학방사선 치료를 시행한 후 수술을 시행한 2예를 경험하였다. 그러나 췌장암의 동시 화학방사선 요법에 대해서는 대상환자수가 제한적이어서 향후 보다 좀더 많은 연구가 필요할 것으로 본다.

췌장암은 현재까지는 근치적 절제만이 유일한 치료방법이며, 조기암인 경우 근치적 절제 후 예후가 좋은 것으로 나타났다. 따라서 생존율을 높이기 위해 무엇보다 중요한 것은 조기에 진단하여 근치적 절제술을 시행하는 것만이 유일한 방법이며, 이를 위한 효과적인 조기진단법의 개발이 요구된다.

## REFERENCES

- 1) 2002 Annual report of the Korea Central Cancer Registry (based on registered date from 139 hospitals)(2002. 1~2002. 12): Korea central cancer registry Ministry of health and welfare, Republic of Korea.
- 2) Wolff RA, Abbruzzese JL, Evans DB. Neoplasms of the exocrine pancreas. In: Holland JF, Frei E, Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichelbaum RR, editors. Cancer Medicine. 6th ed. Ontario (Canada): B.C. Decker; 2003. p.1585-614.
- 3) Nitecki SS, Sarr MG, Colby TV, van Heerden JA. Long term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas: is it really improving? Ann Surg 1995;221:59-66.
- 4) Liemoe KD, Cameron JL, Yeo CJ, Sohn TA, Nakeeb A,

- Sauter PK, et al. Pancreaticoduodenectomy: does it have a role in the palliation of pancreatic cancer. *Ann Surg* 1996;6: 718-25.
- 5) Song KJ, Kim MY, Min JS. The problems of surgical management in pancreatic cancer. *J Korean Surg Soc* 1990;38:583-94.
- 6) Lee KU, Moon BI, Kang HS, Kim JP. Chronologic changing pattern of the management of pancreatic carcinoma. *J Korean Surg Soc* 1995;48:416-27.
- 7) Lin PW, Lin YJ. Prospective randomized comparison between pylorus preserving and standard pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* 1999;86:603-7.
- 8) Seiler CA, Wagner M, Schaller B, Sadowski C, Kulli C, Buchler MW. Pylorus preserving or classical Whipple operation in tumors: initial clinical results of a prospective randomized study. *Swiss Surg* 2000;6:275-82.
- 9) Tran KT, Smeenk HG, van Eijck CH, Kazemier G, Hop WC, Greve JW, et al. Pylorus preserving pancreaticoduodenectomy versus standard Whipple procedure: a prospective, randomized, multicenter analysis of 170 patients with pancreatic and periampullary tumors. *Ann Surg* 2004;240:738-45.
- 10) Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, van Hruban RH, Boinott JK, Seidler AJ, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161:120-5.
- 11) Frederick LG, David LP, Irvin DF, April F, Charles MB, Daniel GH, et al. *AJCC Cancer staging manual*. 6th ed. Chicago: Lippincott Williams; 2002.
- 12) Ariyama J, Suyama M, Satoh K, Sai J. Imaging of small pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 1998;16:396-401.
- 13) Lee HJ, Jang KT, Heo JS, Choi SH, Joh SH. A result of surgical treatment for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Korean J Gastroenterol* 2003;42:156-63.
- 14) Ahmad NA, Lewis JD, Ginsberg GG, Haller DG, Morris JB, Williams NN, et al. Long term survival after pancreatic resection for pancreatic adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2609-15.
- 15) Kalser MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer: adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985;120:899-903.
- 16) Lim JE, Chien MW, Earle CC. Prognostic factors following curative resection for pancreatic adenocarcinoma: a population-based, linked database analysis of 396 patients. *Ann Surg* 2003;237:74-85.
- 17) Burris HA, Moor MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
-